Aus der II. medizinischen Klinik München.

Vergleichende Versuche mit Antigenen verschiedener Herkunft.

Ein Beitrag zur Theorie und Praxis der Wassermann'schen Reaktion.

■ ■ ■

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Friedrich Heinlein.
Landau (Pfalz.)

ACA... BIBL...

■ ■ ■

München 1912
RUDOLPH MÜLLER & STEINICKE

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Herr Professor Dr. Friedrich Ritter v. Müller.

Meinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548309_0088

Um bei der Wassermann'schen Reaktion wirklich zuverlässige Resultate zu erhalten, bedürfen wir eines guten, wirksamen Antigens, dessen Beschaffung, wenn wir an der Forderung festhalten, nur Extrakte aus kongenital luetischen Lebern zu verwenden, sehr oft mit gewissen Schwierigkeiten verbunden ist. Da es sich auch gezeigt hat, daß solche Extrakte in ihrer Wirksamkeit bedeutenden Schwankungen unterworfen sind und daß hiedurch einzelne Untersucher oft ganz verschiedene Resultate erhielten, suchte man Extrakte von konstanterer Wirkung zu gewinnen. So fertigten Sachs und Rondoni ein künstliches Antigen an, dessen Hauptvorzug neben seiner leichten Beschaffbarkeit die Konstanz seiner Wirkung sein sollte. Ein derartiges Antigen wäre auch insofern von großem Vorteil gewesen, als hiedurch die vorhin erwähnten Unterschiede in den Ergebnissen einzelner Untersucher viel seltener geworden wären. Leider hat sich das Extrakt in der Folgezeit nicht als brauchbar erwiesen und man kehrte deshalb wieder zu den Organextrakten zurück. So mehrten sich denn in letzter Zeit die Versuche möglichst wirksame und dabei doch leicht zu beschaffende Antigene herzustellen. Kolle und Stiner berichteten über besondere Vorzüge von Acetonextrakten, Stümer über Versuche mit autolysierter Leber, Sachs über Herz-Cholesterinextrakte usw.

Besonders die Versuche von Sachs mit Cholesterin schienen beachtenswert; denn wenn auch ein Herzextrakt im allgemeinen ein gutes Antigen darstellte, so hielt doch ein großer Teil der Autoren — ob mit Recht oder Unrecht, mag dahingestellt bleiben — an der Ansicht fest, daß ein Herzextrakt zwar eine Art Notbehelf, niemals aber einen vollwertigen Ersatz für ein luetisches Leberextrakt darstellen konnte. Sachs berichtet nun über eine Methode, mit der es ihm gelungen sein soll Herzextrakte einem luetischen Leberextrakt in jeder Beziehung gleichwertig zu machen. Ausgehend von der Annahme, daß das Verhältnis der in den Herzantigenen vorhandenen Lipoide — denn daß diese der wirksame Bestandteil des Extraktes sind, nimmt man neuerdings mit Sachs und Altmann allgemein an — nicht derart optimal ist wie in Extrakten aus luetischen Lebern, versucht er diesen Fehler durch Zusatz von künstlichen Lipoiden zu korrigieren. Besonders günstige Resultate erhielt er hiebei bei Verwendung von Cholesterin.

Da Sachs am Schlusse seiner Veröffentlichung im Interesse der praktischen Bedeutung zu einer Nachprüfung seiner Ergebnisse auffordert, haben wir seine Versuche im Verein mit einigen anderen eingangs erwähnten Neuerungen einer genauen Nachprüfung unterzogen.

Bevor wir auf die einzelnen Versuche näher eingehen, einige Worte über die von uns angewendete Technik; die Extrakte wurden folgendermaßen hergestellt:

Die betreffende Substanz (Leber, Herz) wurde in einer Fleischmaschine zerkleinert, dann in einem Mörser unter Zugabe von etwas Seesand möglichst fein zerrieben und die fünffache Gewichtsmenge Alkohol absolutus zugesetzt. Das Gemisch wurde in gut verschlossener Glasflasche im Dunkeln bis zum Abend stehen gelassen, dann abfiltriert und bei Zimmertemperatur, nicht im Eisschrank, aufbewahrt. Auf letzteres Moment komme ich später nochmals zurück. Wo wir von dieser Art der Extraktbereitung abgewichen sind, ist es in dem betreffenden Abschnitt eigens bemerkt. Die Vorprüfung der Extrakte geschah nach folgendem Schema:

Röhrchen-Nr.	Physiol. Na Cl-Lös.	Sicher luet. Serum	Sicher Normal-Serum	Extrakt	Kompl.
I	0,3	0,1	—	0,1	0,5
II	0,3	0,05	—	0,1	0,5
III	0,3	—	0,1	0,1	0,5
IV	0,3	—	0,05	0,1	0,5
V	0,3	—	—	0,1	0,5
VI	0,3	—	—	0,2	0,5

Das Ganze kam dann auf eine Stunde in den Brutschrank bei 39 ° C; dann wurde je 1 ccm haemolytisches System (= Amboceptor in der jeweiligen Verdünnung + 5prozentige Hammelblutkörperchenlösung $\overline{aa}$) zugesetzt und die Versuchsreihe abermals eine Stunde in den Brutofen gebracht. Erwies sich ein Extrakt nach dieser Vorprüfung als brauchbar, d. h. zeigte es mit sicher luetischen Seren in ganzer und halber Menge komplette Hemmung, mit Normal-Seren komplette Lösung, hatte aber dabei weder in einfacher noch in doppelter Menge Eigenhemmung, so wurde es noch auf haemolytische und antikomplementäre Wirkung geprüft, ersteres, indem es ohne Serum und Amboceptor, letzteres, indem es ohne Serum und Komplement in Dosen von 0,1—0,3 eingestellt wurde. Verwendet wurde dann nur ein solches Extrakt, das weder in einfacher (0,1) noch in doppelter Menge (0,2) irgendwelche haemolytische oder antikomplementäre Eigenwirkung zeigte.

Da es sich ferner gezeigt hat, daß die Art der Extraktverdünnung eine große Rolle spielt, insoferne als ein fraktioniert verdünntes Extrakt eine stärkere Wirkung zeigt als ein Extrakt, dem die betreffende Kochsalzlösung auf einmal zugesetzt wurde, so sei hier ausdrücklich vermerkt, daß die Extraktverdünnung von uns in der Weise vorgenommen wurde, daß wir die betreffende Menge Kochsalzlösung erst jedesmal kurz vor Anstellung der Versuche langsam, aber in kontinuierlichem Strome an der Wand des Reagenzglases zu der Extraktmenge hinunterfließen ließen.

Zum Verständnis der Tabellen sei noch erwähnt, daß sämtliche Versuche mit halben Wassermann'schen Mengen ausgeführt wurden, und zwar legten wir mutatis mutandis das bei hiesigem Institut übliche Verfahren zu Grunde, das aus folgendem Schema ersichtlich ist:

Röhrchen-Nr.	Extrakt 1:x	Serum	Na Cl Lösung	Kompl.	
I	0,1	0,1 sicher luetisch	0,3	0,5	Kontrollen
II	—	0,2 sicher luetisch	0,3	0,5	
III	0,1	0,1 sicher normal	0,3	0,5	
IV	—	0,2 sicher normal	0,3	0,5	
V	0,1	0,1 x	0,3	0,5	zu untersuchendes Serum
VI	—	0,2 x	0,3	0,5	Kontrollen
VII	0,2	—	0,3	0,5	

Das Ganze kam dann wieder auf eine Stunde in den Brutschrank bei 37 ° C, dann wurde je 1 ccm haemolytisches System zugesetzt und die Reihe wieder eine Stunde in den Brutofen gebracht.

Bei der Hemmung der Haemolyse unterschieden wir folgende Grade:

1. Komplette Hemmung = +++ (die über den niedergerissenen Erythrocyten stehende Flüssigkeit ganz farblos)
2. Partielle Hemmung = ++ (Flüssigkeit deutlich rot gefärbt, doch starker Bodensatz)
3. Schwache Hemmung = + (Flüssigkeit ausgesprochen rot, geringer, aber deutlicher Bodensatz)
4. Komplette Lösung = — (keinerlei Bodensatz).

I.

Versuche mit Cholesterin-Extrakten.

Sachs (17) fand bei seinen vergleichenden Versuchen, daß die Mischung des auf übliche Weise hergestellten Extraktes mit Cholesterin dann eine optimale Wirkung hatte, wenn der Cholesteringehalt 1 $^0/_{00}$ betrug. Zu diesem Zweck versetzte er je 5 ccm eines alkoholischen Organextraktes mit 0,5 ccm einer einprozentigen alkoholischen Cholesterinlösung (Cholesterin Kahlbaum). Wo nicht anders vermerkt, verwendeten wir zu unseren Cholesterinversuchen das Cholesterin in der hier angegebenen Menge.

1. Einwirkung des Cholesterins auf unbrauchbare Leberextrakte.

Zunächst machten wir einige Versuche mit zwei Leberextrakten, die sich für die praktische Verwertung als unbrauchbar erwiesen hatten. Das eine, ein Extrakt aus einer luetischen Fötalleber, zeigte nur schwache Wirkung trotz starker Eigenhemmung; bei stärkerer Verdünnung verschwand zwar diese, zugleich aber war die Wirkung des Extraktes noch schwächer geworden. Wir setzten nun dem Extrakt Cholesterin in der Menge von 1 $^0/_{00}$ zu, um vielleicht damit eine Verbesserung zu erzielen. Der Effekt war folgender:

Röhrchen-Nr.	Extrakt Dosis	Serum Dosis	Alk. Leber Extr. ohne Cholesterin	Alk. Leber Extr. mit Cholesterin	
I	0,1	0,1	+	+++	mit einem sicher +++ Serum
II	0,1	0,05	—	+++	
III	0,1	0,1	—	—	mit einem sicher — Serum
IV	0,1	0,05	—	—	
V	0,1	—	—	—	Extrakt allein
VI	0,2	—	—	—	

Der verstärkende Einfluß des Cholesterins ist hier ein augenscheinlicher, das Extrakt wurde von einem schwach hemmenden zu einem stark hemmenden, ohne daß sich irgendwie Spuren einer Eigenhemmung zeigten. Ein ähnliches Ergebnis hatten wir mit einem zweiten Leberextrakt, das von einer gesunden Fötalleber stammte.

Röhrchen-Nr.	Extrakt Dosis	Serum Dosis	Alk. Leber Extr. ohne Cholesterin	Alk. Leber Extr. mit Cholesterin	
I	0,1	0,1	++	+++	mit einem sicher +++ Serum
II	0,1	0,05	+	+++	
III	0,1	0,1	--	—	mit einem sicher — Serum
IV	0,1	0,05	—	—	
V	0,1	—	—	—	Extrakt allein
VI	0,2	—	—	—	

Die so gewonnenen, verbesserten Extrakte gaben zwar keine direkt glänzenden Resultate, d. h. sie ließen bei schwach hemmenden Seren im Stich, waren also praktisch noch nicht verwertbar, bewährten sich aber bei stark hemmenden Seren in ausgezeichneter Weise.

2. Einwirkung des Cholesterins auf Herz-Extrakte.

Ein in neuerer Zeit viel empfohlenes Extrakt (Boas, Lange) ist dasjenige aus frischen Menschenherzen. Wir haben hier in der Klinik ein solches seit längerer Zeit in Gebrauch, das sich in seiner Wirkung einem luetischen Leberextrakt fast vollständig ebenbürtig erwies. Es hatte nur den einen Fehler, daß es in doppelter Menge allein Eigenhemmung zeigte. Wir mußten dies aber mit in Kauf nehmen, da uns die Erfahrung gelehrt hat, daß es bei stärkerer Verdünnung, bei der keine Eigenhemmung vorhanden war, in seiner Wirksamkeit merklich nachließ. Zudem soll nach den Untersuchungen von Lange (10) der Faktor der Eigenhemmung nicht so sehr ins Gewicht fallen, da 90 Prozent aller Seren viel mehr Komplement binden als in der jeweiligen Menge Meerschweinchenserum vorhanden ist und hiedurch Kompensierung der Eigenhemmung eintritt. Irgendwelche unspezifische Hemmungen haben wir mit unserem Extrakt nie gesehen. Daß bei ihm die Menge der wirksamen Lipoide das Optimum fast erreicht hatte, geht wohl daraus hervor, daß es nach Cholesterinzusatz, wenn man es nicht weiter verdünnte, unspezifisch hemmte,

d. h. sowohl luetische wie Normalseren, letztere allerdings nur schwach. Verdünnten wir das Cholesterinextrakt um einen Grad stärker, so erwies es sich als ausgezeichnet; zudem hatte es im Gegensatz zum Stammextrakt keinerlei Eigenhemmung.

Um nun die beiden Antigene, das Herz-Cholesterin — und das einfache Herzextrakt, in ihrer Wirksamkeit miteinander zu vergleichen, wählten wir zwei Wege:

1. stellten wir beide Extrakte mit solchen luetischen Seren ein, die bei einer kurz vorher angestellten Wassermann'schen Reaktion schwach positiv reagiert hatten, um zu sehen, ob vielleicht das Cholesterin-Extrakt da stärker reagiert, wo das einfache Herzextrakt nur schwach wirkte (qualitative Probe).

2. versetzten wir je 0,1 ccm eines sicher luetischen Serums, das komplette Hemmung ergab, und eines sicher normalen Serums mit Extraktmengen in absteigenden Dosen, um zu prüfen, ob das Cholesterinextrakt in geringeren Dosen noch Hemmung zeigt als das einfache Extrakt (quantitative Probe).

Bei einem unserer Menschenherz-Extrakte hatten wir hiebei folgende Ergebnisse:

a) Qualitativ

Röhrchen-Nr.	Serum Klin. Diag.	Alkoh. Mensch-Herz Extrakt	
		ohne Cholesterin	mit Cholesterin
I	Lues III	—	+
II	Periost. luet.	++	+++
III	Tabes	++	++
IV	Aneur. Aort.	++	+++
V	Lues Lat.	—	+
VI	Lues hered.	+	+++
VII	Lues cerebri	++	++
VIII	Salvarsan-behandlg.	+	++
IX	Tabes	+++	+++

b) Quantitativ.

Extr. Dosis	Sicher luet. Serum		Sicher norm. Serum	
	ohne Cholesterin	mit Cholesterin	ohne Cholesterin	mit Cholesterin
0,1	+++	+++	—	—
0,05	+++	+++	—	—
0,04	+++	+++	—	—
0,03	+++	+++	—	—
0,02	+	+++	—	—
0,01	—	+	—	—

Bei a I, II, IV, V, VI und VIII sehen wir die deutliche Ueberlegenheit des Cholesterinextraktes, ebenso in der Dosis 0,02 und 0,01; bei 0,02 hemmt das Extrakt ohne Cholesterin nur in der Stärke von +, während es mit Cholesterin in der Stärke von +++ hemmt, bei 0,01 zeigt es ohne Cholesterin überhaupt keine Hemmung, während es mit Cholesterin immerhin mit + hemmt.

Was diese und die folgenden Tabellen betrifft, so sei hier, um etwaige Zweifel zu widerlegen, ausdrücklich vermerkt, daß die angeführten Resultate nicht etwa das Zufallsergebnis eines

einmaligen Versuches sind, sondern an zahlreichen Seren und Extrakten nachgeprüft sind.

Dieselbe Ueberlegenheit des Cholesterinextraktes dokumentierte sich bei Verwendung von Meerschweinchen- und Rinderherz-Extrakten. Hiefür sollen folgende Tabellen sprechen:

1. Bei Verwendung von Meerschweinchenherzen:

a) Qualitativ

Nr.	Serum Klin. Diagn.	Alk. Meerschw.-Herz Extrakt ohne Cholesterin	Alk. Meerschw.-Herz Extrakt mit Cholesterin
I	Tabes	+	++
II	Lues III	+	++
III	Lues lat.	++	+++
IV	Tabes incip.	—	+
V	Lues cerebri	++	++
VI	Salvarsanbehandlg.	+	++
VII	Lues hered.	+	+

b) Quantitativ.

Extr. Dosis	Sicher luet. Serum ohne Cholesterin	Sicher luet. Serum mit Cholesterin	Sicher norm. Serum ohne Cholesterin	Sicher norm. Serum mit Cholesterin
0,1	+++	++	—	—
0,05	+++	+++	—	—
0,04	+++	+++	—	—
0,03	+++	+++	—	—
0,02	+	+++	—	—
0,01	—	—	—	—

2. Bei Verwendung von Rinderherzen:

a) Qualitativ

Nr.	Serum Klin. Diagn.	Alk. Rinder-Herz Extrakt ohne Cholesterin	Alk. Rinder-Herz Extrakt mit Cholesterin
I	Lues hered.	—	+
II	Tabes	—	+
III	Periost. luet.	+	++
IV	Tabes incip.	—	+
V	Lues lat.	+	++
VI	Aneur. Aortae	++	++
VII	Salvarsanbehandlg.	—	+

b) Quantitativ.

Extr. Dosis	Sicher luet. Serum ohne Cholesterin	Sicher luet. Serum mit Cholesterin	Sicher norm. Serum ohne Cholesterin	Sicher norm. Serum mit Cholesterin
0,1	+++	+++	—	—
0,05	+++	+++	—	—
0,04	+++	+++	—	—
0,03	++	+++	—	—
0,02	—	++	—	—
0,01	—	—	—	—

Aus den vorhergehenden Versuchen haben wir den verbessernden Einfluß, den das Cholesterin auf Organextrakte ausübt, deutlich ersehen. Jetzt steht aber die für die Praxis so bedeutsame Frage noch offen: Ist ein solches Cholesterin-Extrakt einem alkoholischen luetischen Fötal-Leberextrakt vollkommen gleich-

wertig? Zu diesem Zweck haben wir mit luetischen Leber-Extrakten und Herz-Cholesterin-Extrakten vergleichende Versuche angestellt. Eine Versuchstabelle soll hier folgen:

a) Qualitativ

Nr.	Serum Klin. Diagn.	Extrakt aus		
		luet. Leber	Menschen-Herz (Cholesterin)	Meerschw.-Herz (Cholesterin)
I	Aort. luet.	++	+++	+++
II	Tabes	++	++	++
III	Salvars.-behdlg.	++	+++	+++
IV	Lues lat.	+	+	++
V	Tabes incip.	++	++	++
VI	Lues III	+++	+++	+++
VII	Periost. luet.	+	+	+
VIII	Lues hered.	+	++	++
IX	Paral. incip.	++	++	++

b) Quantitativ.

Extr. Dosis	Sicher luet. Serum, Extrakt aus			Nor. Ser sämtl. 3 Extrakte
	Luet. Leber	Mensch.-Herz (Cholesterin)	Meersch. Herz (Cholesterin)	
0,1	+++	+++	+++	---
0,05	+++	+++	+++	---
0,04	+++	+++	+++	---
0,03	+++	+++	+++	---
0,02	++	+++	+++	---
0,01	—	—	+	---

Aus dieser Tabelle sehen wir zur Genüge, daß bei sämtlichen schwach hemmenden Seren das Leber-Extrakt niemals stärker hemmt als die Cholesterin-Extrakte, daß im Gegenteil die Herzextrakte bei einigen Seren (a I, III, IV, VIII) wirksamer sind, als das Leber-Extrakt. Diese, wenn auch geringe, aber doch deutliche Ueberlegenheit dokumentiert sich auch aus den quantitativen Versuchen; auf unserer Tabelle sehen wir, daß das Extrakt aus der luetischen Leber in der Dosis 0,02 nur mit ++ hemmt, während die beiden Herzextrakte deutlich +++ zeigen.

Eine Beobachtung, die wir bei unseren weiteren Versuchen noch machten und übrigens auch in der Tabelle bei a) IV zu sehen ist, sei hier noch mitgeteilt, daß nämlich das Meerschweinchen-Herzextrakt hie und da etwas empfindlicher reagiert als das Menschenherz-Extrakt, jedoch ist der Unterschied unbedeutend.

3. Besonderheit der Rinderherz-Extrakte.

Wir berichteten bisher nur über vergleichende Versuche mit Menschen- und Meerschweinchenherzextrakten, Extrakte, deren Verwendung als brauchbares Antigen auch ohne Cholesterin bisher schon üblich war. Wenn es nun gelingt auch aus Rinder-

herzen mit Cholesterinzusatz ein absolut einwandfreies Extrakt herzustellen, so ist für die Praxis sehr viel gewonnen; denn erstens sind Rinderherzen ein sehr leicht zu beschaffendes Material und zweitens zeigen Extrakte aus Rinderherzen — wie Herzextrakte überhaupt — eine auffallende Konstanz in ihrer Wirkung. Letzteres konnten wir an unseren vier Rinderherz-Extrakten, die wir im Laufe der Zeit fertigten, deutlich konstatieren; denn sämtliche Extrakte ergaben immer in ein- und derselben Verdünnung die besten Resultate. Sachs fand nun bei seinen Versuchen, daß ein Rinderherz-Cholesterin-Extrakt einem alkoholischen luetischen Leberextrakt in der Tat ebenbürtig sei. Unsere darüber angestellten Versuche mögen folgende Tabellen erläutern:

a) Qualitativ

Nr.	Serum Klin. Diagn.	Alk. Rinder-Herz-Extrakt ohne Cholesterin	Alk. Rinder-Herz-Extrakt mit Cholesterin	Luet. Leber Extr.
I	Tabes	—	+	++
II	Tabes incip.	—	—	++
III	Lues III	—	+	+++
IV	Lues lat.	—	—	+
V	Lues III	+	++	+++
VI	Lues hered.	+	++	++
VII	Salvars. behdlg.	+	+	++

b) Quantitativ.

Extr. Dosis	Rinder-H Extrakt ohne Cholesterin	Rinder-H Extrakt mit Cholesterin	Luet-L ohne Cholesterin	sämtl. 3 Extr.
	Sicher luet. Serum			Sicher norm. S.
0,1	+++	+++	+++	—
0,05	+++	+++	+++	—
0,04	+++	+++	+++	—
0,03	+	+++	+++	—
0,02	—	++	+++	—
0,01	—	—	+	—

Aus den beiden Tabellen ersehen wir deutlich die Ueberlegenheit des alkoholischen Leberextraktes sowohl bei den quantitativen wie qualitativen Versuchen, eine Ueberlegenheit, die wir immer wieder konstatieren konnten. Konnten wir also bisher die Beobachtungen von Sachs bezüglich der Verwendung von Menschen- oder Meerschweinchenherzen nur bestätigen, so können wir jetzt auf Grund unserer Untersuchungen der Ansicht von Sachs, daß Rinderherz-Extrakte nach Cholesterin-Zusatz in der Menge von 1 $^0/_{00}$ ein einwandfreies Extrakt liefern, nicht zustimmen. Bei schwach hemmenden Seren läßt das Extrakt im Stich.

Ein Rinderherz-Cholesterin-Extrakt mit 1 $^0/_{00}$ Cholesterin-Gehalt ist also bedeutend schwächer als ein auf dieselbe Weise

hergestelltes Meerschweinchen- oder Menschenherz-Extrakt. Es liegt nun der Gedanke nahe, zu versuchen, ob nicht durch vermehrten Cholesterin-Zusatz diesem Mangel abzuhelfen wäre. Zu diesem Zwecke setzten wir zunächst zu 1 ccm Rinderherz-Extrakt statt 0,1 ccm einer einprozentigen Cholesterinlösung 0,2 ccm. Der Effekt war im Großen und Ganzen gleich null. Hie und da eine geringe Verbesserung mit diesem oder jenem Serum, aber ein richtig wirksames Extrakt war es noch lange nicht. Wir gingen nun weiter und setzten 0,3, 0,4 bis 0,6 ccm Cholesterin-Lösung zu, konnten aber trotz der großen Cholesterinmengen keine Steigerung der Wirksamkeit erzielen. Das ist schließlich auch erklärlich, so auffallend es zunächst erscheinen mag; denn Hand in Hand mit dem Cholesterin-Zusatz geht ja auch eine entsprechende Verdünnung des Extraktes infolge der zugesetzten Alkoholmengen (Alkoholische Cholesterin-Lösung); während nun in Dosen von 0,1 bis 0,2 die verbessernde Wirkung des Cholesterins die verdünnende des Alkohols übertrifft und wir infolgedessen mit diesen Dosen eine Steigerung erzielen können, ist bei einer Dosis von über 0,2 ccm die Verdünnung des Extrakts durch die relativ große Alkoholmenge eine so starke, daß die Cholesterinwirkung nicht zur Geltung kommt; denn setzen wir z. B. 0,4 ccm zu 1 ccm Extrakt, so entspricht das doch immerhin einer Verdünnung von 40 Prozent, die durch die Cholesterinwirkung vielleicht gerade noch aufgehoben wird.

Auf diesem Wege war also nichts zu erreichen. Wir verfertigten uns nun eine 1,5prozentige Cholesterin-Lösung durch Auflösen von 1,5 g Cholesterin in 100 g heißen Alkohols (da das Cholesterin in Alkohol schwer löslich ist), und verwendeten sie in Dosen von 0,1 bis 0,4 auf 1,0 Extrakt, konnten aber damit kein wirklich vollwertiges Extrakt erhalten. Eine Besserung war freilich nicht zu verkennen, aber einem Vergleich mit einem luetischen Leberextrakt oder mit einem Menschenherz-Extrakt konnte dieses Rinderherz-Extrakt noch nicht standhalten. Wir gingen nun noch einen Schritt weiter und stellten uns eine zweiprozentige alkoholische Cholesterinlösung her; hievon setzten wir zunächst 0,1 ccm zu 1 ccm Extrakt zu. Der Erfolg war ein ausgezeichneter: das Rinderherz-Extrakt mit seinem 2 ‰ igen Cholesterin-Gehalt war gegenüber dem 1 ‰ igen deutlich verbessert und ein Vergleich mit einem luetischen Leberextrakt ergab, daß es im Großen und Ganzen demselben an Wirksamkeit nicht viel mehr nachgab. Vollständig ebenbürtig zeigte es sich noch nicht. Wir gingen also noch einen Schritt weiter und setzten 0,15 ccm Cholesterinlösung zu. Jetzt erst erwies sich das Antigen als einwandfrei und konnte sowohl mit einem luetischen Leberextrakt als mit den Menschen- und Meerschweinchen-Herz-Cholesterin-Extrakten in Konkurrenz treten. Nachfolgend eine Versuchstabelle:

a) Qualitativ:

Nr.	Serum Klin. Diagn.	Extrakt aus Rinderherz + 1% Chol.-Lösg.	Extrakt aus Rinderherz + 2% (0,15:1) Chol.-Lösg.	Extrakt aus Luet. Leber
I	Tabes	+	+++	+++
II	Tabes incip.	—	++	++
III	Lues lat.	—	++	++
IV	Prog. Paral.	+	++	++
V	Salvars. behdlg.	—	+	+
VI	Lues III	++	+++	+++
VII	Lues cereb.	++	+++	+++
VIII	Lues hered.	+	+++	+++

b) Quantitativ:

Extr. Dosis	Sicher luet. Serum: Rinderherz Extrakt + 1% Chol.-Lösg.	Sicher luet. Serum: Rinderherz Extrakt + 2% Chol.-Lösg.	Sicher luet. Serum: Luet. Leber Extr.	Sicher Norm. Serum: Sämtl. 3 Extr.
0,1	+++	+++	+++	— — —
0,05	+++	+++	+++	— — —
0,04	+++	+++	+++	— — —
0,03	+++	+++	+++	— — —
0,02	—	+++	+++	— — —
0,01	—	++	+	— — —

Die vollständige Ebenbürtigkeit des Rinderherz-Extraktes nach Zusatz von 0,15 Cholesterinlösung zu 1,0 Extrakt gegenüber dem luetischen Leberextrakt ist aus der Tabelle deutlich zu erkennen, ebenso die Ueberlegenheit gegenüber dem Rinderherz-Extrakt mit nur 1 Prozent Cholesteringehalt.

Einen Nachteil hat nun dieses Verfahren: die schwere Löslichkeit des Cholesterins in Alkohol. Wie ich oben schon erwähnte, muß man, um überhaupt eine vollständige Lösung zu bekommen, heißen Alkohol verwenden. Nach dem Erkalten bleibt das Cholesterin wohl 1—2 Tage in Lösung, dann aber beginnt es in feinen Täfelchen auszufallen. Das Cholesterin fällt aber auch aus einem Extrakt aus, dem wir zweiprozentiges Cholesterin in der angegebenen Menge zugesetzt haben. Um dieses Ausfallen der Cholesterinkristalle belanglos zu machen, gibt es nun zwei Wege, je nachdem man einer größeren Menge Extrakt die entsprechende Cholesterinmenge auf einmal zusetzt oder nur der zu den jeweiligen Versuchen nötigen Extraktmenge die entsprechende Cholesterindosis erst kurz vor Gebrauch beigibt. Setzt man die noch warme Cholesterinmenge auf einmal zu, so muß man nach einigen Tagen das Extrakt jedesmal vor Gebrauch wieder erwärmen — meist sind Temperaturen bis 60° C nötig — um die Kristalle wieder in Lösung zu bekommen; setzt man das Cholesterin erst jedesmal kurz vor Gebrauch des Extraktes zu, so muß die Cholesterinlösung vorher jedesmal wieder erwärmt werden, bis die ausgefallenen Tafeln wieder gelöst sind.

Den Vorzug verdient wohl das letztere Verfahren; denn durch das häufige Erwärmen ist das Extrakt großen Schwankungen in seiner Wirksamkeit unterworfen. Will man also schon Rinderherz-Extrakte verwenden, so geschieht es am besten folgendermaßen:

1. Erwärmen der alkoholischen zweiprozentigen Cholesterinlösung im Wasserbad, bis sämtliche ausgefallenen Kristalle gelöst sind.

2. Zusetzen der betreffenden Cholesterinmenge zu der jeweils nötigen Extraktdosis.

3. Verdünnung des Extraktes nach seinem jeweiligen Titer.

Da dieses Verfahren immerhin etwas umständlich ist, wird es sich wohl empfehlen, statt der Rinderherz-Extrakte Menschenherz-Extrakte zu verwenden, zumal die Gewinnung von Menschenherzen keine allzu schwierige ist.

Eine Beobachtung, die wir bei Verwendung von Rinderherzen machten, möge hier noch erwähnt werden. Während nämlich bei sonstigen Herz- oder Leberextrakten das jeweilige Cholesterinextrakt immer stärker verdünnt werden mußte als das cholesterinfreie Extrakt, um keine Eigenhemmung zu zeigen, war dies bei dem Rinderherzen kein einzigesmal der Fall, selbst nicht nach Zusatz der zweiprozentigen Cholesterinlösung; verwendeten wir also ein Rinderherz-Extrakt in der Verdünnung von 1:2, so mußten wir es nach Cholesterinzusatz ebenfalls in der Verdünnung 1:2 benützen, um die besten Resultate zu erhalten, ohne daß aber dabei das Extrakt irgend welche Eigenhemmung gezeigt hätte, wie dies bei Menschen- oder Meerschweinchenherzextrakten der Fall ist. Dieser Umstand im Verein mit der Minderwertigkeit der Rinderherzextrakte gegenüber Menschen- und Meerschweinchenherzextrakten oder Leberextrakten spricht wohl dafür, daß die Menge der spezifischen Lipoide im Rinderherzen nicht den Grad erreicht wie bei den übrigen Herz- oder Leberextrakten.

II.

Versuche mit Acetonextrakten.

Viel gerühmt werden von einigen Autoren in neuerer Zeit Acetonextrakte. Besonders Kolle und Stiner (9) berichteten über ausgezeichnete Resultate, die sie mit Acetonextrakten aus gepulverter luetischer Fötalleber erhalten hatten. Derartig hergestellte Extrakte sollten einem alkoholischen Extrakt weit überlegen sein. Wir bereiteten uns nun nach Angabe der Autoren ein derartiges Extrakt, d. h. wir trockneten die betreffenden Substanzen (Leber, Herz) nach vorheriger Zerkleinerung im Faust-Heimschen Apparat, zerrieben sie in einem Mörser zu einem feinen Pulver und setzten zu je 1 Gramm Pulver 30 ccm Aceton purissimum. Das Gemenge wurde dann 8—10 Stunden in den

Brutschrank gestellt, ebensolange geschüttelt, 24 Stunden stehen gelassen und dann abfiltriert. Wir konnten nun eine Ueberlegenheit der Acetonextrakte nicht konstatieren; allerdings konnten unsere Untersuchungen keinen derartigen Umfang annehmen, um in dieser Frage zu einem abschließenden Urteile zu gelangen, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil sämtliche 4 Acetonextrakte, die wir nacheinander herstellten, nach einigen Wochen vollständig unbrauchbar geworden waren, mochten wir sie nun im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur aufbewahren. Kolle und Stiner behaupten zwar, daß Acetonextrakte ebensogut haltbar sind wie alkoholische, wenn man nur die Vorsicht gebraucht sie in dunklen, mit Gummistöpseln verschlossenen Flaschen kühl aufzubewahren. Obwohl wir alle diese Vorsichtsmaßregeln berücksichtigten, waren unsere Extrakte in der Regel nach 3—4 Wochen vollständig unbrauchbar; in ein und derselben Verdünnung richtig brauchbar waren sie nur während der ersten 10—14 Tage, dann mußten sie immer konzentrierter verwendet werden, um schließlich selbst unverdünnt keine Reaktion mehr auszulösen; dabei verhielten sich Extrakte aus luetischen Lebern und solche aus Herzen vollständig gleich. Zur genaueren Orientierung diene folgende Tabelle:

Zahl der Tage seit Herstellung des Extraktes	Extrakt A (luet. Leber) hemmte in der Verdünnung von			
10	1:3 = +++			
17	1:3 = +	1:2 = +++		
23	1:3 = —	1:2 = ++	1:1 = +++	
27	1:3 = —	1:2 = —	1:1 = —	1:0 = +

Die Tabelle ist insoferne nicht auf den Tag ganz genau, weil die Untersuchungen nicht an jedem Tag vorgenommen wurden. Es könnte also das Extrakt statt am 10. schon am 9. Tage angefangen haben seine ursprüngliche Wirksamkeit zu verlieren. Soviel ist jedoch deutlich zu ersehen, daß es gradatim an Wirksamkeit abnahm und nach 27 Tagen vollständig unbrauchbar geworden war.

Obwohl erst in neuerer Zeit wieder Versuche mit Acetonextrakten veröffentlicht wurden (Isabolinsky, Nielsen) fanden wir doch bisher keinerlei Angaben über schlechte Haltbarkeit derselben. Die gegensätzlichen Beobachtungen von Kolle und Stiner und anderen einerseits und von uns andererseits ließen sich nur erklären, wenn man den Grund der schlechten Haltbarkeit in einem chemisch nicht ganz einwandfreien Aceton suchen würde. Dies ist aber nicht sehr wahrscheinlich, da wir das Ace-

ton von der wegen ihrer Zuverlässigkeit bestens bekannten Firma Kahlbaum bezogen. Daß andererseits das Aceton an sich — mag es nun verunreinigt oder tadellos gewesen sein — die Ursache der schlechten Haltbarkeit war, geht daraus hervor, daß die aus denselben gepulverten Substanzen hergestellten alkoholischen Extrakte ausgezeichnet waren und sich in unveränderter Stärke monatelang hielten. Auf alle Fälle scheinen sich Acetonextrakte für die Praxis nicht zu eignen; denn wenn einmal ein chemisch nicht ganz einwandfreies Aceton — angenommen es wäre dies bei unseren Versuchen der Fall gewesen — derartige Mängel nach sich zieht, so ist das doch ein Punkt, der gegen die praktische Verwendung von Aceton spricht. Erwähnen will ich hier noch, daß mir auch von anderer Seite über die schlechte Haltbarkeit der Acetonextrakte berichtet wurde.

III

Versuche mit autolysierter Leber.

Ein anderes Verfahren angeblich sehr brauchbare Extrakte zu gewinnen wurde von Stühmer (23) angegeben. Ausgehend von der Annahme, daß die Ueberlegenheit luetischer Leberextrakte von der vorgeschrittenen Autolyse der fötalen Leber herrühre, suchte er durch künstliche Autolyse die Wirksamkeit normaler Lebern zu steigern. Während man nun im allgemeinen unter Autolyse eine Zersetzung der Zellsubstanz durch eigene ihr innewohnende Fermente versteht, unterscheidet Stühmer zwischen rein fermentativer und bakterieller Autolyse. Bei seinen Versuchen fand er nun, daß die bakterielle Autolyse weit bessere Resultate liefere als die rein fermentative. Das Bakterien-Leberextrakt stellte er in der Weise her, daß er eine Meerschweinchenleber einfach 14 Tage lang (oder noch länger) in zugedecktem Gefäß stehen ließ und dann auf die übliche Art extrahierte. Da der ganze Vorgang weiter nichts ist als ganz gewöhnliche Fäulnis und es uns etwas unwahrscheinlich erschien, daß ein solches von Bakterienzymen- und Proteinen verunreinigtes Extrakt zuverlässige, konstante Ergebnisse haben sollte, stellten wir uns ein derartiges Antigen her und unterzogen es einer genauen Nachprüfung mit folgendem Ergebnis: abgesehen von dem Umstand, daß das Extrakt einen äußerst unangenehmen Geruch hatte, der besonders beim Pipettieren direkt ekelerregend wirkte, zeigte es sich in jeder Hinsicht unbrauchbar. Besonders hervorzuheben ist seine Launenhaftigkeit. Bald hemmte es in ein und derselben Konzentration nur luetische Seren, bald luetische und Normalseren, bald überhaupt nicht, ja einmal hemmte es sogar Normalseren, löste aber luetische. Nachstehend die Extraktprüfung an mehreren Tagen:

	Extr. in der Verdünnung 1 : 5						1 : 10
	5. V.	7. V.	8. V.	9. V.	15. V. 12.		12. V.
mit +++ Serum	+++	—	—	+++	—		—
mit Normal-Serum	—	—	—	+++	+++		—
Extrakt allein 0,1	+++	—	+++	+++	+++		—
0,2	+++	—	+++	—	+++		+++

Die Tabelle zeigt auf den ersten Blick, daß dieses Extrakt ein in jeder Hinsicht unbrauchbares Antigen darstellt. In ein und derselben Verdünnung zeigt es die größten Schwankungen in seiner Wirksamkeit. Selbst in der Verdünnung von 1 : 10, in der es mit Seren überhaupt keine Hemmung mehr zeigt, hat es noch deutliche Eigenhemmung. Diese Eigenhemmung war überhaupt das Konstanteste an der Wirkung dieses Extraktes.

Im Uebrigen zeigte das Extrakt in etwas stärkerer Konzentration mit fünfprozentigem Hammelblut zusammengebracht nach längstens 30 Minuten im Brutschrank deutliche Methämoglobinbildung, was wohl aus der Anwesenheit von Bakterien zu erklären ist.

IV.

Versuche mit alkoholischen Extrakten aus gepulverten Organen.

Wie oben schon erwähnt, verfertigten wir, nachdem sich Acetonextrakte als unbrauchbar erwiesen hatten, alkoholische Extrakte aus gepulverten Organen und zwar derart, daß 1 g Pulver mit 30 ccm Alkohol absolutus extrahiert und in der üblichen Weise nachbehandelt wurde. Beim Vergleich mit einem alkoholischen Extrakt aus frischen Organen zeigte sich eine geringe Ueberlegenheit des Pulverextraktes. Nachstehend einige Versuche, die wir mit einem Extrakt aus gepulvertem Menschenherz angestellt haben.

a) Qualitativ

Nr.	Serum Klin. Diagn.	Extrakt aus Herz: gepulv.	Extrakt aus Herz: nicht gep.
I	Lues III	+++	++
II	Periost. luet.	++	++
III	Tabes	++	+
IV	Salvars.-behdlg.	++	+
V	Lues lat.	+	+
VI	Tabes incip.	+	+
VII	Lues hered.	++	++

b) Quantitativ.

Extr. Dosis	Extrakt aus Herz: gepulv. mit +++ Serum	Extrakt aus Herz: nicht gep. mit +++ Serum	Beide Extr. mit — Serum
0,1	+++	+++	— —
0,05	+++	+++	— —
0,04	+++	+++	— —
0,03	+++	+++	— —
0,02	++	+++	— —
0,01	—	—	— —

Die, wenn auch geringe, Ueberlegenheit zeigt sich deutlich bei a I, III und IV, ebenso in der Dosis 0,02; der Unterschied beträgt nie mehr als + und tritt auch nur hie und da auf, so daß er praktisch nicht von allzugroßer Bedeutung ist; auf alle Fälle ist ein Extrakt aus gepulvertem Material mindestens gerade so gut wie ein gewöhnliches Organextrakt. Die Herstellung solcher Extrakte ist zwar etwas kostspielig und zeitraubend, hat aber auch ihre Vorteile. Was den ersten Punkt betrifft, so sei hier nur erwähnt, daß wir zur vollständigen Trocknung des beim obigen Versuch verwendeten fein zerriebenen Menschenherzens volle zwei Tage im Faust-Heim'schen Apparat benötigten, dessen Betrieb ein ziemlich teurer ist wegen des großen Stromverbrauchs. Die lange Zeitdauer erklärt sich daraus, daß wir hiebei die Temperatur nie über 37 ° C. steigen ließen, um nicht eventuell leicht zersetzliche, spezifische Substanzen der Organe bei höherer Temperatur zu schädigen (verwendet man Lebern statt der kompakteren Herzen, so vollzieht sich die Trocknung selbstverständlich rascher). Dieser etwas umständlichen und zeitraubenden Methode der Darstellung stehen auf der anderen Seite aber auch gewisse Vorteile gegenüber. Denn abgesehen von ihrer etwas prompteren Wirkung zeigen die Extrakte den Vorteil, daß man die Pulvermenge nicht auf einmal extrahieren muß; denn das Pulver hält sich - - vorausgesetzt, daß es gut getrocknet ist — in gut verschlossenem Glas beliebig lange. Man ist hierdurch in die Lage gesetzt größere Mengen von Pulver auf einmal herstellen zu können, ohne befürchten zu müssen, daß das hieraus hergestellte Extrakt nach einigen Monaten - - wie dies oft bei den gewöhnlichen Organextrakten der Fall ist - an Wirksamkeit

viel eingebüßt hat, da wir das Pulver nicht auf einmal verwenden, sondern nur einen Teil davon. Ist das Extrakt dann einmal titriert, so braucht man das, so oft man sich aus demselben Pulver ein neues Antigen herstellt, nicht mehr zu wiederholen, seine Wirkung ist konstant. Um das Extrakt schließlich ganz vollkommen zu machen, setzt man noch ein promill. Cholesterin zu (auf 1 ccm Extrakt 0,1 ccm einer einprozentigen alkoholischen Cholesterinlösung).

V.

Versuche mit Kartoffelextrakten.

In Nr. 19 der M. Med. Wochenschr. 1912 kommt F. Munk auf Grund seiner Beobachtungen zu der Ansicht, daß die Wassermann'sche Reaktion ein rein physikalischer Vorgang sei, derart, daß der kolloidale Zustand der wirksamen Lipoide die für das Resultat ausschlaggebende Rolle spielt. Dabei sei es aber ganz gleich, ob es tierische oder pflanzliche Lipoide sind, die zur Verwendung gelangen. Daher könne auch ein prinzipieller Wesenunterscheid zwischen den einzelnen alkoholischen Extrakten nicht bestehen. Als Beweis für seine Behauptungen führt Munk Versuche an, die er mit Extrakten aus Kartoffeln, alkoholischer Schellacklösung, Tuberkelbazillen etc. angestellt hat. Derartige Extrakte zeigen nämlich mit einem sicher luetischen Serum (++++) deutlich komplette Hemmung der Haemolyse, mit Normalseren komplette Lösung, wirkten also durchaus spezifisch.

Unter den von Munk angefertigten Extrakten wählten wir der Kuriosität halber einen Kartoffelextrakt; denn es sieht doch kaum glaublich aus, daß man mit einer Kartoffel dasselbe erreichen soll, was nach der ursprünglichen Ansicht Wassermanns einzig und allein der luetischen Fötalleber zukommt, nämlich eine einwandfreie Wassermann'sche Reaktion. Das Extrakt stellten wir folgendermaßen her: eine Maltakartoffel wurde geschält, auf einem Küchenreibeisen fein zerrieben, mit der fünffachen Menge Alkohol absolutus versetzt, mehrere Stnden stehen gelassen usw., also genau so behandelt, wie die sonstigen Extrakte. Die Versuche, die wir anstellten, ergaben uns nun Resultate, die zum großen Teil mit denen Fritz Munks übereinstimmen, d. h. die Kartoffelextrakte hemmten streng spezifisch, jedoch viel schwächer wie Organextrakte, d. h. sie hemmten nicht mit allen Seren, die mit gewöhnlichen Extrakten ++++ zeigten, sondern nur mit einem Teil derselben. Auffallend war ferner, daß die Kartoffelextrakte nach Cholesterinzusatz keine so deutliche Verbesserung zeigten wie Organextrakte; immerhin trat die verbessernde Wirkung des Cholesterins auch hier so und so oft deutlich hervor. Vorläufig sind also Kartoffelextrakte für die Praxis noch unbrauchbar; hiezu kommt noch der Umstand, daß sie schlecht haltbar sind; wir machten hier ähnliche Erfahrungen wie mit den Acetonextrak-

ten, nur mit dem Unterschiede, daß die Kartoffelextrakte noch viel rascher unbrauchbar wurden; nach ca. 14 Tagen war das Extrakt in keiner Weise mehr zu gebrauchen.

Nachstehend einige Versuche, welche die Minderwertigkeit der Kartoffelextrakte demonstrieren sollen (verwendet wurden hierzu, wie aus der Tabelle ersichtlich, lauter +++ Seren):

a) Qualitativ:

Nr.	Klin. Diagn.	Kart. Extr. ohne Cholesterin	Kart. Extr. mit Cholesterin	Luet. Leber Extr.
I	Lues cereb.	+++	+++	+++
II	Aneur. Aortae	—	—	+++
III	Aort. luet.	—	+	+++
IV	Tabes	—	—	+++
V	Prog. Paral.	+++	+++	+++
VI	Tabes	++	+++	+++
VII	Lues cereb.	++	++	+++
VIII	Aneur. Aortae	+++	+++	+++

b) Quantitativ:

Extr. Dosis	mit sicher luet. Serum: Kart.-Extr. ohne Cholesterin	mit sicher luet. Serum: Kart.-Extr. mit Cholesterin	mit sicher luet. Serum: Luet. Leber	Sicher nor. S. beide Extr.
0,1	+++	+++	+++	— —
0,05	+++	+++	+++	— —
0,04	+	++	+++	— —
0,03	—	—	+++	— —
0,02	—	—	++	— —
0,01	—	—	—	— —

Komplette Hemmung zeigt in dieser Tabelle das Kartoffelextrakt nur mit Serum I, V, VI und VIII. In allen übrigen Seren läßt es im Stich; z. T. hemmt es überhaupt nicht (II und IV), z. T. nur ganz schwach. Die verbessernde Wirkung des Cholesterins tritt auch hier, wenngleich lange nicht so deutlich wie bei Organextrakten, sichtbar hervor (III und VI).

Erwähnung mag hier noch die Beobachtung finden, daß Kartoffelextrakte nach Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung keine milchige Trübung zeigen, wie Organextrakte, sondern daß sie klare, höchstens leicht opalescierende Lösungen bilden.

VI.

Versuche mit eingeengten Extrakten.

R. Müller (12) veröffentlichte kürzlich Versuche mit eingeengten Extrakten, die bedeutend besser sein sollten als gewöhnliche Extrakte. Wir hatten schon vor dieser Veröffent-

lichung einige Versuche mit eingeengten Extrakten vorgenommen, waren aber dabei zu keinem einheitlichen Resultat gekommen. Allerdings unterschied sich unser Verfahren wesentlich von dem Müllers. Müller dampfte nämlich seine Extrakte ein, wir konzentrierten sie im Faust Heim'schen Apparat bei 37 °C. Müller stellte die Verdünnung auf einmal her durch Einblasen des noch heißen Extraktes in physiologische Kochsalzlösung und erhielt dabei klare kolloidale Lösungen. Wir verdünnten das Extrakt in der jeweils nötigen Menge erst kurz vor Gebrauch und erhielten dabei eine milchige Trübung. Bei Einengung des Extraktes auf $^1/_2$ seines ursprünglichen Volumens (auch Müller engte auf $^1/_2$ des Volumens ein) machten wir bei unseren drei verwendeten Extrakten folgende Wahrnehmungen:

Das erste Extrakt (A) zeigte deutliche Verbesserung, das zweite (B) keinerlei Verbesserung und das dritte (C) deutliche Verschlechterung.

Extrakt A zeigte bei seiner Eindampfung keinerlei Trübung oder Niederschläge, während die beiden anderen, nachdem sie auf $^1/_2$ ihres Volumens eingedampft waren, am ersten Tage eine difuse Trübung, nach einigen Tagen einen feinen sandartigen Niederschlag zeigten. Dies ist auch leicht zu erklären; denn das erste Extrakt war mit der zehnfachen Menge Alkohol der verwendeten Organsubstanz (Leber) hergestellt worden, während die beiden anderen mit der fünffachen Menge Alkohol gefertigt waren. Dadurch ist es auch verständlich, warum das erste Extrakt nach der Einengung deutlich Verbesserung zeigte; denn in ihm scheinen die Lipoide wegen der großen Alkoholmenge nur in verdünnter Lösung vorhanden gewesen zu sein, während bei den beiden anderen Extrakten mit der fünffachen Alkoholmenge eine fast vollkommene Sättigung des Alkohols mit Lipoiden eingetreten zu sein scheint. Denn man brauchte mit der Einengung gar nicht sehr weit zu gehen, schon bei ein Viertel des Volumens traten Trübungen auf. Extrakt B und C filtrierten wir nun von den Niederschlägen ab; die Prüfung ergab, daß beide Extrakte nun um einen Grad stärker verdünnt werden mußten, denn sie zeigten deutliche Eigenhemmung. Extrakt B war dann wieder sehr gut zu gebrauchen, zeigte aber gegenüber seinem nicht eingeengten Stammextrakt keinerlei wesentliche Vorteile. Extrakt C dagegen zeigte nicht nur keine Verbesserung, sondern sogar eine Verschlechterung. Daß es Eigenhemmung zeigte, ist schon erwähnt; dies ist ja durch Verdünnung leicht zu beheben, aber außerdem hatte es auch noch nach der Verdünnung deutliche hämolytische Eigenwirkung.

Bei einem Vergleich mit seinem nicht eingeengten Stammextrakt (luet. Leber) ergab sich denn auch seine Minderwertigkeit. Nachstehend eine Versuchstabelle:

a) Qualitativ

Nr.	Serum Klin. Diagn	Extrakt eingeg	Extrakt nicht eing
I	Tabes	+	++
II	Lues III	+	+++
III	Lues lat.	—	++
IV	Tabes incip.	+++	+++
V	Salvars.-behdlg.	—	+
VI	Gumma cereb.	++	++
VII	Prog. Paral.	++	+++

b) Quantitativ.

Extr. Dosis	mit +++ Serum einged.	mit +++ Serum nicht einged.	mit — Serum beide Extr.
0,1	+++	+++	— —
0,05	+++	+++	— —
0,04	+++	+++	— —
0,03	+	+++	— —
0,02	—	+	— —
0,01	—	—	— —

Die Verschlechterung ist aus a I, II, III, V und VII deutlich zu ersehen. Ebenso in der Dosis 0,03.

Nach alledem spielt bei der Einengung von Extrakten die ursprüngliche Konzentration eine große Rolle, je nachdem man das Extrakt mit der fünffachen oder zehnfachen Menge Alkohol hergestellt hat. In letzterem Falle wird man durch Einengen eine Verbesserung erzielen können, in ersterem nicht. Daß die verschiedenen Methoden in der Art der Einengung die abweichenden Resultate bei Müller und uns erklären können, scheint nicht wahrscheinlich; denn unsere Methode scheint eher noch vorsichtiger zu sein als die Müllers, der den Extrakt eindampfte, während wir uns peinlich an die Temperatur von 37 Grad hielten, um nicht irgend welche spezifische Substanzen zu schädigen.

VII.

Schwankungen in der Wirksamkeit der Extrakte

Gerade wie bei einem guten Extrakt das Verhältnis der Lipoide ein annähernd optimales sein muß, so muß wohl bei der Wassermann'schen Reaktion überhaupt das Verhältnis der zusammenwirkenden Komponenten ein gewisses Optimum erreichen, wenn wir eine absolut sichere und einwandfreie Reaktion bekommen wollen. Denn anders lassen sich Beobachtungen, die wir gelegentlich unserer Versuche machten, nicht gut erklären.

Untersucht man Seren, deren Grad der Hemmung zwischen + + und +++ + schwankt, an verschiedenen Tagen, so kann man die Wahrnehmung machen, daß mit ein und demselben Extrakt das

Serum heute mit +++ reagiert, morgen mit nur ++, ein andermal wieder mit +++ usw. Daß diese Schwankungen nicht auf eventuelle Veränderungen im Serum selbst zurückzuführen sind, ist daraus ersichtlich, daß man dieselben Resultate bekommt, wenn man das Serum nicht jedesmal dem Patienten frisch entnimmt, sondern dasselbe im „Frigo" aufbewahrt, in dem es sich tadellos hält. Eine große Rolle scheint bei diesen wechselnden Resultaten das Komplement zu spielen.

Verwendet man mehrere Extrakte gleichzeitig, so kann man ähnliche Beobachtungen machen. Wie schon eingangs einmal erwähnt, wird an hiesigem Institut die Wassermann'sche Reaktion mit mindestens 2 Extrakten nebeneinander ausgeführt, z. B. mit einem alkoholischen luetischen Leberextrakt und einem alkoholischen Menschenherzextrakt. Es hat sich hiebei gezeigt, daß die beiden Extrakte in ihrer Wirksamkeit ziemlich gleich stark waren. Gelegentlich aber konnten wir die Beobachtung machen, daß mit einem Serum das eine Extrakt stärker, das andere schwächer hemmte, ja dies ging einmal so weit, daß das eine mit +++ reagierte, das andere aber vollständig versagte, wohlgemerkt mit einem sicher luetischen Serum; das Extrakt, das hier ausließ, war aber nicht etwa das Herzextrakt, sondern das Leberextrakt.

Einige derartige von uns beobachtete Fälle sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Nr.	Serum Klin. Diagn.	Extrakt aus	
		Menschenherz	Luet. Leber
I	Periost luet.	+++	++
II	Lues III	+	++
III	Lues lat.	+	++
IV	Tabes	+++	—
V	Lues hered.	+++	++

Wir sehen also gewisse qualitative Unterschiede; mit dem einen Extrakt reagiert dieses, mit dem andern Extrakt jenes Serum stärker positiv. Bei zwei gleich starken Extrakten sind derartige Schwankungen wohl erklärlich oder zum Mindesten denkbar, zumal wir ja auch wissen, daß in einer gewissen Prozentzahl der Fälle die Reaktion im Stich läßt. Der Fall Nr. 4 auf der Tabelle, wo wir mit dem einen Extrakt ein falsches negatives Resultat erhalten, ist ein Beweis für das gelegentlich voll-

ständige Versagen, wenn man nur ein Extrakt verwendet. Wie verhält es sich aber nun, wenn wir dieselbe Erscheinung — allerdings viel seltener — auch zwischen starken und schwachen Extrakten auftreten sehen? Hier gleich drei Beispiele, die wir gelegentlich unserer Cholesterinversuche gewonnen haben:

Nr.	Serum Klin. Diagn.	Extrakt aus Menschenherz	
		ohne Cholesterin	mit Cholesterin
I	Lues hered.	+++	++
II	Lues lat.	+++	++
III	Tabes incip.	++	+

Wie wir weiter vorne gezeigt haben, zeigte das verwendete Herzextrakt ohne Cholesterin eine bedeutend schwächere Wirkung als mit Cholesterin, und hier an diesen drei Beispielen sehen wir nun einmal gerade das Gegenteil. Aus diesen Erfahrungen dürfen wir wohl, wie dies schon andere (Seligmann) taten, die berechtigte Forderung ableiten die Wassermann'sche Reaktion niemals mit nur einem Extrakt, sondern immer mit mindestens zweien auszuführen. Man hat dann ein vollständiges Versagen der Reaktion weniger zu befürchten; denn daß zwei oder mehr Extrakte bei einem luetischen Serum ein vollständig negatives Resultat geben, ist doch schon seltener, während man bei Verwendung von nur einem Extrakt leichter einmal ein falsches negatives Resultat bekommen kann. Zu erklären sind diese qualitativen Unterschiede vielleicht damit, daß das eine Extrakt eine — wenn ich mich so ausdrücken darf — größere Avidität zu dem einen Serum hat, als das andere, daß also wahrscheinlich die fraglichen Serumstoffe ebensowenig unter sich qualitativ ganz gleich sind als die wirksamen Lipoide der Extrakte.

Auch andere Beobachtungen sprechen dafür, die wir gelegentlich der quantitativen Austitrierung von vier verschiedenen Extrakten machten, um ihre Wirksamkeit in absteigenden Dosen zu vergleichen. Statt nun zu sämtlichen Dosen ein und dasselbe Serum nehmen zu können, mußten wir für die Menge von 0,02 und 0,01 notgedrungen ein anderes Serum nehmen, da das erste Serum bei 0,02 schon aufgebraucht war. Die Versuchsanordnung hatte nun folgendes überraschendes Ergebnis:

Nr.	Serum Klin. Diagn.	Extrakt aus 1 Rinder-Herz Chol.	2 Meerschw.-Herz Chol.	3 Menschen-Herz Chol.	4 Luet. Leber	
I	0,1	+++	+++	+++	+++	Serum a +++
II	0,05	+++	+++	+++	+++	
III	0,04	+++	+++	+++	+++	
IV	0,03	+	+++	+++	+++	
V	0,02	+++	+++	++	+	Serum b +++
VI	0,01	+	—	—	—	

Während also Extrakt 2, 3 und 4 auch nach Zusatz des zweiten Serums (b) entsprechend den niederen Dosen in ihrer Wirksamkeit gradatim abnahmen, schnellte Extrakt 1, das Rinderherzextrakt, wohlgemerkt das schwächste unter den vieren, plötzlich von + auf +++ empor, trotz der niederen Dosis, während es bei der höheren Dosis 0,03 nur + gezeigt hatte. Es müssen also auch hier gewisse qualitative Einflüsse im Spiele sein, die auf das Rinderherzextrakt elektiv einwirkten, während sie die übrigen Extrakte unberührt ließen. Auf dieses erste Zufallsergebnis hin haben wir noch eine Reihe systematischer Versuche angestellt, konnten aber nur noch ein einziges Mal eine derartige Beobachtung verzeichnen.

Extr. Dosis	Extrakt aus 1. Menschen-Herz	2. Menschen-Herz Cholesterin	3. Meerschw.-Herz Cholesterin	
0,1	+++	+++	+++	Serum a +++
0,05	+++	+++	+++	
0,04	+++	+++	+++	
0,03	++	+++	+++	
0,02	+++	++	++	Serum b +++
0,01	++	—	+	

Wir sehen auch hier deutlich, wie das Extrakt 1 mit dem Serum b in der Dosis 0,02 deutlich bessere Wirkung zeigt, als mit Serum a in Dosis 0,03, während Extrakt 2 und 3 der niederen Dosis entsprechend succesive an Wirksamkeit abnehmen.

VIII.

Unterschiede zwischen qualitativer und quantitativer Wirkung mancher Extrakte.

Wie wir in den vorigen Versuchen gezeigt haben, kommt es hie und da einmal vor, daß ein qualitativ schwächeres Extrakt quantitativ mit einem bestimmten Serum aus unbekannten Gründen bessere oder zum Mindesten gleiche Wirkung zeigt als ein qualitativ bedeutend stärkeres Extrakt. Diese Erscheinungen treffen wir aber nicht allzu häufig. Im allgemeinen zeigt sich die Ueberlegenheit eines Extraktes auch bei quantitativer Austitrierung (Vgl. frühere Versuche). Es kann nun aber auch vorkommen, daß ein qualitativ schwächeres Extrakt quantitativ — selbstverständlich nur bei Verwendung von +++ Seren - sich einem stärkeren Extrakt vollständig ebenbürtig erweist, und zwar nicht nur elektiv mit diesem oder jenem Serum, wie wir das vorhin gesehen haben, sondern überhaupt mit jedem stark positiven Serum. Ein Beispiel hiefür bekamen wir bei den Versuchen mit Rinderherzextrakten. In dem betreffenden Abschnitt haben wir dargelegt, daß sich ein Rinderherzextrakt selbst nach Zusatz einer 1,5prozentigen Cholesterinlösung statt einer einprozentigen noch nicht als einwandfrei erwies; denn es ließ bei schwach hemmenden Seren so und so oft im Stiche; bei quantitativer Einstellung dagegen war es zum mindesten gerade so wirksam wie ein luetisches Leberextrakt, ja, hie und da übertraf es sogar dasselbe und zwar zeigte es diese prompte Wirkung mit jedem stark positiven Serum. Also: qualitativ schwächer, quantitativ ebenso stark wie ein luetisches Leberextrakt.

Nachfolgend einige Beispiele:

a) Qualitativ — b) Quantitativ.

Nr.	Serum Klin. Diagn.	Extrakt aus		Extr. Dosis	sicher +++ Serum	
		Rinderh. Cholest.	Luet. Leber		Rinderherz Cholesterin	Luet. Leber
I	Lues lat.	+	++	0,1	+++	+++
II	Lues hered.	++	+++	0,05	+++	+++
III	Tabes incip.	—	++	0,04	+++	+++
IV	Tabes	++	+++	0,03	+++	+++
V	Salvarsan-behandlg.	—	—	0,02	+++	++
VI	Lues III	++	+++	0,01	—	—

Bei der qualitativen Probe sehen wir hier die deutliche Ueberlegenheit des Leberextraktes über das Rinderherz-Cholesterinextrakt, während die quantitative nicht nur eine vollständige Eben-

bürtigkeit, sondern sogar eine geringe Ueberlegenheit des Rinderherzantigens dokumentiert. Bei den zahlreichen Nachprüfungen, die wir mit dem Extrakt vornahmen, fanden wir immer dasselbe Ergebnis: qualitativ schwächer als andere stärkere Extrakte, quantitativ dagegen vollkommen ebenbürtig.

IX.

Thermoreversible Aenderungen alkoholischer Extrakte.

In Anleitungen zur Serodiagnose der Syphilis kann man auch in neuren Auflagen unter dem Kapitel „Extrakt" immer wieder die Bemerkung finden — ich erinnere nur an das bekannte Büchlein Mulzers — „Extrakte sind im Eisschrank aufzubewahren". Der Eisschrank ist wohl der geeignete Aufenthaltsort für wässerige Leberextrakte, nicht aber für alkoholische; diese Erfahrung haben auch wir bei unseren Versuchen machen müssen, nachdem früher schon Blank und Friedemann (1) auf diese Tatsache hingewiesen haben. Wir nahmen zu unseren Versuchen drei alkoholische Leberextrakte, von denen wir jedes in zwei Teile teilten, die eine Hälfte wurde im Eisschrank, die andere bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach etwa 3–4 Wochen verglichen wir die im Eisschrank aufbewahrten Extrakte mit den bei Zimmertemperatur gehaltenen mit dem Ergebnis, daß von den im Eisschrank aufbewahrten zwei vollständig unbrauchbar geworden waren, das dritte an seiner Wirksamkeit bedeutend eingebüßt hatte.

Nachstehend die Versuchsprotokolle:

Extrakt I.

Extr. Dosis	Serum Dosis	Extrakt im Eisschrank	Extrakt bei Zimmertemp.	
0,1	0,1	+	+++	mit sicher
0,1	0,05	—	+++	+++ Ser.
0,1	0,1	—	—	mit sicher
0,1	0,05	—	—	Norm.-Ser.

Extrakt II

Extr. Dosis	Serum Dosis	Extrakt im Eisschrank	Extrakt bei Zimmertemp.	
0,1	0,1	++	+++	mit sicher
0,1	0,05	—	+++	+++ Ser.
0,1	0,1	—	—	mit sicher
0,1	0,05	—	—	Norm.-Ser

Zu diesen beiden Versuchen wurde jedesmal ein stark hemmendes luetisches Serum verwendet und trotzdem zeigte mit diesem Extrakt I in Dosis 0,1 nur ganz schwache Hemmung (+) bei Aufbewahrung im Eisschrank, dagegen sehr starke (++++) bei Aufbewahrung in Zimmertemperatur; bei Dosis 0,05 des Serums versagt ersteres vollkommen. Aehnliche Verhältnisse zeigt Extrakt II. Deutlicher läßt sich wohl der schädigende Einfluß der Kälte nicht zeigen.

Blank und Friedemann haben nun gezeigt, daß es oft gelingt, im Eisschrank unbrauchbar gewordene Extrakte durch mehrtägiges Erwärmen im Brutofen bei 37 ° C. wieder auf die Höhe ihrer alten Wirksamkeit zu bringen. Wir nahmen nun von den im Eisschrank aufbewahrten Extrakten eine bestimmte Menge und stellten sie auf 3 Tage in den Brutschrank. Bei einem Vergleiche, den wir dann vornahmen, zeigte sich, daß zwei von den drei Extrakten ihre frühere Wirksamkeit zurückgewonnen hatten. Nachstehend einige Proben.

Extrakt I.

Extr. Dosis	Serum Dosis	Extrakt im Eisschrank	Extrakt 3 d im Brutofen	
0,1	0,1	+	+++	mit sicher +++ Ser.
0,1	0,05	—	+++	
0,1	0,1	—	—	mit sicher Norm.-Ser.
0,1	0,05	—	—	

Extrakt II.

Extr. Dosis	Serum Dosis	Extrakt im Eisschrank	Extrakt 3 d im Brutofen	
0,1	0,1	++	+++	sicher mit +++ Ser.
0,1	0,05	—	+++	
0,1	0,1	—	—	sicher mit Norm.-Ser.
0,1	0,05	—	—	

Also: Alkoholische Extrakte sind bei Zimmertemperatur aufzubewahren und nicht im Eisschrank. Wir bewahren unsere alkoholischen Extrakte monatelang bei Zimmertemperatur auf und haben noch bei keinem einzigen einen Rückgang in seiner Wirksamkeit gesehen.

X.

Prüfung auf haemolytische und antikomplementäre Eigenwirkung.

Ein Punkt, der vielfach noch vernachlässigt wird, ist die Prüfung der Extrakte auf antikomplementäre und haemolytische Wirkung. Es ist das Verdienst von Sachs und Rondoni (18) nachdrücklichst auf die Wichtigkeit dieser Prüfung hingewiesen zu haben. Da haemolytische und antikomplementäre Wirkung meist parallel mit einander gehen, kann man sich schließlich auch damit begnügen auf nur eine der beiden Eigenschaften zu prüfen. Nach unseren Versuchen sind es besonders Leberextrakte, die eine solche Prüfung besonders nötig haben, desgleichen Kartoffelextrakte, während unter unseren 9 verschiedenen Herzextrakten kein einziges war, das, nach der Vorprüfung als einwandfrei befunden, bei entsprechender Verdünnung antikomplementär oder haemolytisch gewirkt hätte. Notwendig ist diese Prüfung aus dem Grunde, weil bei stark antikomplementärer Wirkung eines Extraktes gelegentlich einmal eine positive Reaktion vorgetäuscht werden könnte, wenn der Amboceptorgehalt des menschlichen Serums einmal gering ist oder ganz fehlt.

Auf den Normal-Amboceptorgehalt des menschlichen Serums für Hammelblutkörperchen ist ja wohl auch die Tatsache zurückzuführen, daß gelegentlich ein Extrakt mit der halben Menge Serum eines luetischen Patienten deutlichere Hemmung zeigt als mit der ganzen; in der ganzen Menge von 0,1 scheint in solchen Fällen die lösende Kraft des Serums die hemmende zu übertreffen. Hier zwei Beispiele:

Extr. Dosis	Serum Dosis	Luet. Leber Extrakt
0,1	0,1	++) sicher
		) luet.
0,1	0,05	+++) Seren.

Zusammenfassung.

1. Nach dem Vorschlage von Sachs hergestellte Herz-Cholesterinextrakte aus Menschen- und Meerschweinchenherzen sind ein vollwertiger Ersatz für alkoholische, luetische Fötal-Leber-Extrakte.

2. Rinderherz-Cholesterin-Extrakte sind dies nur bei Verwendung einer zweiprozentigen Cholesterinlösung statt einer einprozentigen, wobei noch besondere Vorsichtsmaßregeln einzuhalten sind.

3. Acetonextrakte sind wegen ihrer schlechten Haltbarkeit für die Praxis weniger geeignet.

4. Autolytische Leberextrakte sind als vollständig unbrauchbar anzusehen.

5. Alkoholische Extrakte aus gepulvertem Material, besonders aus Menschen- oder Meerschweinchenherzen, sind mindestens ebenso brauchbar wie Extrakte aus frischen Organen und bieten überdies noch gewisse Vorteile.

6. Kartoffelextrakte hemmen spezifisch, halten sich aber schlecht und sind von bedeutend schwächerer Wirkung als Organextrakte.

7. Ein Extrakt einzuengen empfiehlt sich nur dann, wenn zur Herstellung des ursprünglichen Extraktes eine relativ große Alkoholmenge (zehnfache Gewichtsmenge statt der fünffachen) verwendet worden war; andernfalls ist eine Einengung nicht zu empfehlen.

8. Bei gleichzeitiger Anstellung der Wassermann'schen Reaktion mit 2 Extrakten zeigen sich oft qualitative Unterschiede, insoferne als trotz der Verwendung von zwei gleich starken Extrakten das eine mit diesem, das andere mit jenem Serum stärkere Hemmung zeigen kann.

9. Während im Allgemeinen ein qualitativ schwächeres Extrakt auch quantitativ schwächere Wirkung zeigt, kommen auch Fälle vor, wo ein solches qualitativ schwächeres Extrakt quantitativ einem stärkeren Extrakt ebenbürtig, manchmal sogar überlegen ist.

10. Alkoholische Extrakte müssen bei Zimmertemperatur, nicht im Eisschrank aufbewahrt werden.

Zum Schlusse möchte ich nicht versäumen Herrn Privatdozent Dr. H. Kämmerer für seine Anregungen und wertvollen Fingerzeige zu dieser Arbeit, Herrn Prof. Dr. Friedrich Ritter von Müller für die gütige Uebernahme des Referates meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Blank und Friedemann: Ueber thermoreversible Zustandsänderungen alkoholischer Leberextrakte. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. IV. Heft1—2.
2. Boas: Die Wassermann'sche Reaktion. Berlin 1911.
3. Bruck und Stern: Ueber das Wesen der Syphilisreaktion. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. VI. Heft 4.
4. Eisenberg-Nitsch: Zur Technik und Theorie der Wassermann'schen Reaktion. Zeitschr. f. Imm.-Forschung. Bd. IV. Heft 3.
5. Facchini: Beiträge zur Technik der Wassermann'schen Reaktion. Zeitschr. für Imm.-Forsch. Bd. II. Heft 3.
6. Hecht: Zur Technik der Seroreaktion bei Syphilis. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. V. Heft 5.
7. Isabolinsky: Weitere Untersuchungen zur Theorie und Praxis der Wassermann'schen Reaktion. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. III. Heft 2.
8. Kiss J.: Experimentelle Beiträge zur Erklärung der Wassermann'schen Reaktion. Zeitschr. Imm.-Forsch. Bd. IV. Heft 6.
9. Kolle und Stiner: Verwendung von Acetonextrakten zur Serumdiagnose der Syphilis. Deutsche Med. Wochenschrift 1911 S. 1739.
10. Lange: Ueber Herzextrakte. Archiv f. Dermatologie und Syphilis. 1912 Bd. 51.
11. Maslakowetz und Liebermann: Zur Technik der Wassermann'schen Reakt. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. II Heft 5.
12. Müller R.: Zur Antigenfrage. Wiener klin. Wochenschrift 1912 No. 24.
13. Munk F.: Ueber Antigene zur Wassermann'schen Reaktion. Deutsche med. Wochenschrift 1912 Heft 19.
14. Mulzer: Zur Technik und praktischen Verwertung der Wassermann'schen R. Zeitschrift f. Imm.-Forsch. Band V. Heft 3.
15. Nielsen-Geyer: Erfahrungen und Experimente bei der Wassermann'schen R. Deutsche med. Wochenschrift 1912 Nr. 29.
16. L. Polak Daniels: Ueber die Bedeutung der Verwendung von Antigenen versch. Herkunft b. der Wassermann'schen R. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Bd. X Heft 2.
17. Sachs H.: Einfluß des Cholesterins auf die Verwendbarkeit der Organ-Extrakte zur Wassermann'schen R. Berliner klin. Wochenschrift 1911 S. 2066.
18. Sachs-Rondoni: Beiträge zur Theorie und Praxis d. Wassermann'schen R. Zeitschr. für Imm.-Forsch. Bd. I H. 1.
19. Schatiloff-Isabolinsky: Untersuchungen über die Wassermann-Neisser-Bruck'sche Reaktion bei Syphilis. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. I. Heft 2.
20. Seligmann: Zur Kenntnis der Wassermann'schen R. Zeitschr. für Imm.-Forsch. Bd. I. Heft 2.
21. Seligmann-Pinkus: Beiträge zur Theorie und Praxis der Wassermann'schen R. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. V. Heft 4.
22. Stern Marg.: Ueber die Bewertung der unsicheren und paradoxen Reaktion bei der serodiagnostischen Untersuchung der Syphilis. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. V. Heft. 3.
23. Stühmer: Ueber Verwendung autolysierter Lebern. Centr. Bl. f. Innere Med. 1910 Nr. 14.

Lebenslauf.

Ich, Friedrich Heinlein, bin geboren am 17. Dezember 1888 zu Albersweiler (Pfalz) als Sohn des prakt. Arztes Dr. Ph. Heinlein und seiner Ehefrau Friederike, geb. Pemsel. Nach Uebersiedelung meiner Eltern nach Landau (Pfalz) besuchte ich das dortige humanistische Gymnasium, das ich im Jahre 1907 absolvierte. Im selben Jahre bezog ich die Universität Erlangen, an der ich nach fünf Semestern die ärztliche Vorprüfung ablegte, um dann im Sommersemester 1910 die Universität München zu beziehen, an der ich sämtliche klinischen Semester verbrachte.